

PERBANDINGAN HASIL STIMULASI OVARIUM DENGAN KOMBINASI KLOMIFEN SITRAT GONADOTROPIN DAN KLOMIFEN SITRAT PADA INSEMINASI INTRA UTERI

Farida Indriani ¹, Shofwal Widad ², HM. Sulchan Sofoewan³

ABSTRACT

Background: Infertile couple with the cause of unexplained infertility and male factor can follow intrauterine insemination (IUI) program as a cheap and easy method for infertility therapy. Ovarian stimulation by combination of clomiphene citrate and gonadotropin and also clomiphene citrate alone was done as a superovulation mode to get higher number of mature follicle to gain higher pregnancy rate.

Objective : To compare the amount of mature follicles and endometrial thickness as an outcome of ovarian stimulation between combination drug of clomiphene citrate and gonadotrophin with clomiphene citrate alone.

Method: Observational retrospective cohort. Subject is one cycle intrauterine insemination stimulated either by combination CC gonadotrophin or CC alone, eligible in inclusion criteria and exclusion criteria. Statistic test used was independent t-test, chi-square and logistic regression.

Result and Discussion: A total of 142 cycle from 98 couples followed IUI and stimulated by combination CC gonadotrophin (n=72) or CC alone (n=70). Multiple mature follicle number was different and statistically significant 77% vs 54%, RR 1,433 (IK95% 1,118-1,836), p=0,005, while endometrial thickness ≥ 7 mm was more frequent in combination group but not statistically different with percentage 81,9% vs 74,3%, RR 1,103 (CI95% 0,926-1,315), p=0,367.

Conclusion: Ovarian stimulation by combination CC gonadotropin resulting of more multiple mature follicle number while good endometrial thickness was more in combination group but not statistically significant.

Keywords: ovarian stimulation, clomiphene citrate, gonadotrophin, multifollicular, endometrial thickness

ABSTRAK

Latar belakang: Pasangan infertil dengan *unexplained infertility* dan *male factor* bisa dilakukan inseminasi intra uteri (IIU) sebagai metode yang cukup murah dan mudah. Stimulasi ovarium dengan kломифен сидрат (KS) dan kombinasi kломифен сидрат gonadotropin (KS gonadotropin) dilakukan pada IIU untuk meningkatkan jumlah folikel matur agar angka kehamilan meningkat.

Tujuan: Membandingkan kombinasi kломифен сидрат gonadotropin dan kломифен сидрат saja pada pasien infertil yang mengikuti IIU dalam hal jumlah folikel matur, tebal endometrium.

Metode: Kohort retrospektif. Subyek penelitian adalah satu siklus inseminasi intra uteri yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Uji statistik yang digunakan adalah *independent t-test*, *chi-square* dan regresi logistik.

Hasil dan Pembahasan: Sebanyak 142 siklus dari 98 pasangan yang menjalani IIU disertakan dalam penelitian sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Sebanyak 72 siklus kombinasi KS gonadotropin dan 70 siklus KS saja sebagai obat stimulasi ovarium. Terdapat perbedaan bermakna secara statistik stimulasi

KS gonadotropin dibandingkan KS saja terhadap jumlah folikel matur multifolikular (≥ 2) dengan persentase 77% dan 54%, RR 1,433 (IK95% 1,118-1,836), $p=0,005$. Tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik tebal endometrium ≥ 7 mm dengan persentase 81,9% dan 74,3%, RR 1,103 (IK 95% 0,926-1,315), $p=0,367$.

Kesimpulan: Stimulasi ovarium dengan kombinasi KS gonadotropin menghasilkan jumlah folikel matur multifolikular lebih banyak dibandingkan KS saja. Tebal endometrium yang baik lebih banyak dihasilkan kelompok kombinasi namun tidak berbeda bermakna secara statistik.

Kata kunci: stimulasi ovarium, klomifen sitrat, gonadotropin, multifolikular, tebal endometrium

PENDAHULUAN

Induksi ovulasi dan stimulasi ovarium merupakan tahapan penting pada penanganan infertilitas. Hampir semua penanganan infertilitas terkait dengan prosedur ini. Walau telah menjadi prosedur rutin, namun ternyata masih terdapat hal-hal yang menjadi kendala dalam pelaksanaannya. Gangguan ovulasi didapatkan sekitar 15% pada pasangan dengan infertilitas, atau sekitar 40% bila dinilai dari faktor istri saja. Pada satu sisi gangguan ovulasi disebabkan oleh banyak faktor, dengan banyak ragam obat induksi ovulasi ovarium. Setiap strategi pelaksanaannya bertujuan untuk mendapatkan hasil yang optimal sesuai harapan, dan menekan seminimal mungkin risiko yang akan muncul.¹

Apakah IIU harus dikombinasi dengan induksi ovulasi (IO) baik secara medikamentosa oral maupun gonadotropin injeksi masih menjadi perdebatan. Beberapa praktisi mempunyai opini IO akan meningkatkan angka keberhasilan IIU. IO dicoba pada awalnya dengan klomifen sitrat (KS) atau tamoxifen (TMX). Apabila tidak berhasil dalam beberapa siklus maka akan digunakan gonadotropin.¹

Stimulasi ovarium dengan gonadotropin akan meningkatkan angka kehamilan, namun berefek samping terjadinya hiperstimulasi ovarium, kehamilan ganda, dan biaya yang tidak sedikit.² Pemeriksaan hormon estrogen serta pemantauan folikel matur dengan USG transvaginal perlu lebih

sering dilakukan untuk pencegahan terhadap efek samping yang sering dari gonadotropin. Stimulasi ovarium dengan kombinasi klomifen sitrat gonadotropin diharapkan dapat mengatasi kondisi ini.¹

Penelitian ini akan menelaah tentang adakah perbedaan hasil antara stimulasi ovulasi pada IIU dengan menggunakan preparat oral klomifen sitrat dan apabila menggunakan kombinasi antara klomifen sitrat dan gonadotropin dari segi jumlah folikel matur dan tebal endometrium.

METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian ini adalah menggunakan metode observasional kohort retrospektif. Penelitian ini dikerjakan di klinik Permata Hati RS Dr. Sardjito Yogyakarta. Waktu pengambilan sampel sejak bulan Juni 2011 sampai dengan Juni 2013. Semua pasangan telah berupaya untuk hamil setidaknya satu tahun. Istri mempunyai patensi tuba pada satu atau dua tuba fallopii, yang dikonfirmasi melalui HSG (*histerosalpinggography*) atau dengan laparoskopi dan dilakukan tes patensi tuba dengan metilen biru.

Persetujuan etika penelitian telah diberikan oleh komisi etik Fakultas Kedokteran UGM. Stimulasi ovarium dengan klomifen sitrat menggunakan dosis 50-150 mg per hari mulai hari ke-3 sampai dengan hari ke-7 menstruasi. Apabila stimulasi menggunakan kombinasi

maka digunakan klomifen sitrat hari ke-3 sampai dengan hari ke-7 dilanjutkan dengan pemberian gonadotropin injeksi mulai hari ke-7 selang-seling hari sebanyak 2 sampai 5 kali pemberian dengan dosis 50 IU sampai dengan 300 IU, kemudian dilakukan ultrasonografi (USG) transvagina hari ke-12 sampai dengan 14. Apabila belum didapatkan folikel matur dengan ukuran >17 mm maka diberikan satu dosis lagi dan dilakukan USG ulang sampai didapatkan folikel matur ≥ 17 mm, kemudian diberikan injeksi *human chorionic gonadotropin* (hCG) untuk induksi ovulasi dan 36 jam kemudian dilakukan inseminasi intra uteri. Variabel utama yang dinilai adalah jumlah folikel matur ≥ 17 mm saat dilakukan induksi ovulasi dan ketebalan endometrium. Efek dari usia istri, jumlah siklus, durasi infertilitas, BMI istri, endometriosis dan SOPK juga dilakukan penilaian. Data dianalisis menggunakan SPSS 17. Dilakukan komparasi antar variabel menggunakan *independent sample t-test*, *chi square*, dan regresi logistik. $P < 0,05$ digunakan untuk kebermaknaan uji statistik.

Hasil

Sebanyak 98 pasangan dengan jumlah siklus sebanyak 142 siklus yang terdiri dari 72 siklus

kombinasi KS dan gonadotropin dan 70 siklus dengan klomifen sitrat saja yang memenuhi kriteria inklusi dan terlepas dari kriteria eksklusi menyelesaikan kohort inseminasi intra uteri.

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik	Jumlah (n)	Persentase (%)
Umur istri		
≤35 tahun	107	75,4
>35 tahun	35	24,6
Indeks massa tubuh/BMI		
Normal	127	89,4
<i>Overweight</i>	15	10,6
Riwayat endometriosis		
Ada	21	14,8
Tidak ada	121	85,2
Sebab infertilitas		
Suami	47	33,5
Anovulasi SOPK	9	5,6
<i>Unexplained</i>	19	12,7
Kombinasi	46	32,4
Faktor serviks	23	16,2

Dari tabel di atas tampak bahwa indikasi dilakukan inseminasi intra uteri terbanyak adalah faktor suami dan unexplained infertility.

Tabel 2. Komparabilitas antar Kelompok

Variabel	KS + gonadotropin			KS			
	Mean	SD	N	Mean	SD	N	p
Umur istri (tahun)	32,89	± 4,4	72	31,66	± 3,7	70	0,243
Umur suami (tahun)	35,57	± 6,5	72	35,46	± 6,03	70	0,452
BMI (kg/m ²)	22,21	± 2,4	72	22,17	± 4,02	70	0,066
Durasi Interfil (tahun)	4,85	± 4,07	72	4,96	± 3,13	70	0,192
Jumlah folikel matur	2,44	± 1,28	72	1,72	± 0,83	70	0,002
Tebal endometrium	8,33	± 1,94	72	8,44	± 2,5	70	0,065
Frekuensi siklus	1,6	± 0,89	72	1,41	± 0,82	70	0,084
Penyebab infertil							
- Anovulasi SOPK			17			13	0,462
- Endometriosis			12			10	0,695

Dari data komparabilitas kelompok didapatkan tidak ada perbedaan bermakna dilihat dari umur istri, umur suami, indeks massa tubuh, durasi infertil, jumlah siklus, dan penyebab infertil yang meliputi anovulasi/SOPK dan endometriosis.

Berdasarkan tabel 2 didapatkan bahwa rata-rata jumlah folikel matur pada kelompok kombinasi KS gonadotropin terdapat perbedaan

yang bermakna dengan $p=0,002$ dibandingkan dengan kelompok KS.

Berdasarkan tabel 3 tampak bahwa stimulasi ovarium dengan kombinasi klomifen sitrat dan gonadotropin bermakna menghasilkan lebih banyak folikel matur dengan diameter >17 mm. Sedangkan tebal endometrium >7 mm lebih banyak pada kelompok kombinasi, hanya saja jumlah ini tidak bermakna secara statistik.

Tabel 3. Hasil Stimulasi Ovarium

Variabel	Jumlah folikel matur		%	RR	IK95%	P	Ketebalan endometrium		%	RR	IK95%	p
	Multi	Mono					baik	Buruk				
	Folikel	Folikel										
	N	N					N	N				
Simulasi KS & gonadotropin	56	16	77	1,433	(1,118-1,836)	0,005	59	13	81,9	1,103	0,928-1,315	0,367
Stimulasi KS	38	32	54				52	17	74,3			

Ket: jumlah folikel matur multifolikuler ≥ 2 . Monofolikuler = 1, tebal endometrium baik ≥ 7 mm, buruk < 7 mm

Tabel 4. Hubungan variabel tergantung dengan variabel luar

Variabel Luar	N Multi	N Mono	RR	IK95%	P*	N Tebal Baik	N Tebal Buruk	RR	IK95%	P*
Umur										
≤ 35 thn	68	39	0,855	0,672-1,090	0,337	84	23	1,018	0,828-1,250	1,00
>35 thn	26	9				27	8			
BMI										
Normal	88	39	1,732	0,922-3,254	0,048	101	26	1,193	0,825-1,725	0,319
Overweight	6	9				10	5			
Endometriosis										
Tidak ada	80	40	1,048	0,745-1,472	0,975	95	26	1,089	0,829-1,429	0,575
Ada	17	8				16	5			
SOPK										
Tidak ada	79	33	1,411	0,967-2,057	0,058	83	29	0,794	0,687-0,918	1,00
Ada	15	15				28	2			
Jumlah siklus										
≤ 3	90	47	0,821	0,521-1,294	0,663	107	30	0,976	0,624-1,527	1,00
>3	4	1				4	1			
Durasi Infertil										
≤ 5 tahun	63	37	0,854	0,675-1,079	0,294	76	24	0,912	0,766-1,086	0,458
> 5 tahun	31	11				35	7			

Ket: multi: jumlah folikel matur ≥ 2 , mono: 1. Tebal endometrium baik > 7 mm, buruk < 7 mm *nilai p bermakna bila $< 0,05$

Berdasarkan tabel 4 menunjukkan bahwa BMI yang normal akan mempengaruhi kejadian multifolikular, sedangkan tebal endometrium yang baik dipengaruhi oleh tiadanya SOPK.

Interaksi antara variabel bebas dan variabel tergantung dipengaruhi variabel luar dapat kita lihat pada tabel 5 analisis multivariat.

Tabel 5. Analisis multivariat hubungan antara variabel bebas, tergantung, dan luar

Variabel	Jumlah folikel matur ≥ 17 mm			Tebal endometrium ≥ 7 mm		
	OR	IK95%	P*	OR	IK95%	P*
Simulasi ovarium KS dan gonadotropin vs KS	3,279	1,539-6,985	0,002	1,615	0,684-3,812	0,274
Umur ≤ 35 vs > 35	1,218	0,386-3,846	0,736	0,95	0,313-2,886	0,927
BMI ≤ 25 vs > 25	0,315	0,088-1,124	0,075	0,249	0,063-0,993	0,049
Durasi infertil ≤ 5 vs > 35	0,359	0,133-0,973	0,044	0,601	0,212-1,702	0,338
Frekuensi ≤ 3 vs > 3	0,634	0,059-6,785	0,706	0,752	0,074-7,653	0,81
Tidak ada endometriosis vs endometriosis	0,522	0,168-1,620	0,261	0,779	0,242-2,507	0,675
Tidak ada SOPK vs SPOK	2,832	1,184-6,733	0,019	0,130	0,025-0,686	0,016

Ket: p bermakna bila $< 0,05$

PeMBAHASAN

Faktor yang paling berpengaruh terhadap kejadian jumlah folikel matur > 1 adalah kelompok stimulasi dengan kombinasi KS dan gonadotropin, durasi infertilitas, serta ketiadaan SOPK. Stimulasi ovarium dengan kombinasi KS dan gonadotropin sekuensial terbukti bermanfaat untuk menyediakan jumlah multifolikular untuk dilakukan inseminasi intra uteri. Jumlah folikel multipel akan meningkatkan kemungkinan kehamilan. Penelitian Soria³ juga dalam penelitian Plosker⁴ untuk memprediksi keberhasilan IIU minimal terdapat 2 folikel masak akan menentukan kesuksesan COH (*Controlled Ovarian Hyperstimulation*). Ragni⁵ pada penelitian tentang stimulasi ovarium dan IIU tahun 2009 menyatakan bahwa dengan 1-2 folikel akan mengurangi biaya dan angka kehamilan ganda namun dibutuhkan siklus yang lebih banyak untuk terapinya.

SOPK merupakan kelainan endokrin yang heterogen yang mempengaruhi 6-10% wanita

pada masa reproduksi. SOPK merupakan penyebab dari 73% kasus infertilitas anovulatoar⁶. Bedaiwy⁷ pada tahun 2008 meneliti tentang stimulasi ovarium pada pasien SOPK yang resisten terhadap KS, diberikan KS yang diperpanjang waktu pemberiannya menjadi 9 hari sejak hari ke-2 mens dengan dosis 100 mg dibandingkan dengan pemberian hMG 75IU secara intramuskular per hari selama 5 hari, Didapatkan hasil jumlah folikel total rata rata $6,7 \pm 0,3$ pada kelompok gonadotropin dibanding $4,1 \pm 0,4$ pada kelompok KS yang diperpanjang. Namun dari hasil penelitian di Klinik Permata Hati menunjukkan bahwa tidak terdapat resistensi terhadap agen stimulasi baik dengan KS saja maupun kombinasi KS gonadotropin oleh karena semua siklus menghasilkan folikel matur. Perkembangan folikel diperlukan terpenuhinya ambang batas FSH yang sangat krusial untuk seleksi satu folikel dominan dari kohort rekrutmen folikel. Apabila terdapat penurunan FSH, folikel dominan yang mempunyai sensitivitas terhadap FSH akan kehilangan

stimulus terhadap perkembangan folikel dan menjadi atresia. Konsep untuk memperlama *FSH window* dengan memberikan FSH eksogen pada fase midfolikular akan menjaga level FSH di atas ambang batas yang akan membuat perkembangan multifolikular terjadi.⁸

Durasi infertilitas yang pendek merupakan salah satu faktor yang menentukan keberhasilan inseminasi intra uteri³. Semakin cepat pasangan ini mendapatkan terapi maka keberhasilan stimulasi akan tinggi yang ditunjukkan dengan jumlah folikel matur multifolikular. Berdasarkan penelitian Tomlinson⁹ dikatakan bahwa indikator prognostik keberhasilan inseminasi intra uteri adalah durasi infertilitas kurang dari 6 tahun.

Berdasarkan penelitian Chung¹⁰ di Taiwan didapatkan hasil bahwa apabila terdapat lebih dari 4 folikel masak maka akan terjadi peningkatan risiko pembatalan siklus, kehamilan ganda, dan hiperstimulasi ovarium. Pada penelitian van Rumste² didapatkan bahwa angka kehamilan multifolikel sebesar 15% dan kehamilan monofolikel sebesar 8,4%.

Berbeda dengan penelitian lainnya, menurut Dankert¹¹ tahun 2006, dinyatakan bahwa jumlah folikel dengan diameter >14 mm tidak mempengaruhi luaran inseminasi intra uteri. Perbedaan antara klomifen sitrat dan gonadotropin terletak pada perkembangan folikel yang berbeda. Pemberian gonadotropin akan langsung melanjutkan pertumbuhan folikel. Menurut teori ambang batas dari FSH dinyatakan bahwa dibutuhkan dosis FSH yang cukup dan tidak berlebih untuk melanjutkan perkembangan folikel. Apabila tidak didapatkan jumlah FSH yang cukup dalam ambang batasnya maka folikel akan atresia dan hanya satu folikel saja yang dominan dan menjadi folikel matur⁸. Peningkatan 50% dari ambang batas FSH akan menginduksi pertumbuhan multifolikular¹².

Tebal endometrium ≥ 7 mm tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok dengan persentase 81,9% kombinasi KS gonadotropin

dan 74,3% kelompok KS. Hal ini sesuai dengan penelitian Dickey⁸ dengan hasil stimulasi ovarium menggunakan KS ketebalan endometrium > 6 mm sebesar 90,8% sedangkan kombinasi KS gonadotropin (hMG) sebesar 88,8%. Sementara rata-rata ketebalan endometrium 7,9 mm pada kombinasi hMG dan KS dan 9,4 mm pada kelompok hMG saja. Sedangkan pada penelitian ini yang memberikan pengaruh terhadap kejadian tebal endometrium ≥ 7 mm adalah ketiadaan SOPK dan BMI normal. Ketidadaan SOPK akan menurunkan ketebalan endometrium sebesar 0,794 kali (IK 95% 0,687-0,918) dengan $p=0,024$. BMI juga memberikan pengaruh pada tebal endometrium. Hal ini dimungkinkan oleh karena pada SOPK biasanya BMI lebih dari normal, sehingga keduanya akan saling mempengaruhi. Hal ini berbeda dengan penelitian Lewis¹² tahun 1990 bahwa BMI tidak memberikan efek secara signifikan pada respons terhadap stimulasi ovarium. Sedangkan penelitian Zhiqin¹³ pada tahun 2013 menyebutkan bahwa oosit yang didapatkan untuk dilakukan FIV pada kelompok BMI kurang dari 24 dan kelompok BMI lebih dari 24 tidak berbeda pada pasien SOPK yang distimulasi dengan GnRH agonis *long protocol*. Sedangkan jumlah ampul gonadotropin dan jumlah hari stimulasi lebih banyak dan lebih lama pada BMI > 24, seperti halnya penelitian Dickey⁸ bahwa BMI dijadikan pertimbangan di dalam pemberian dosis FSH.

Berdasarkan landasan teori diperkirakan dengan peningkatan jumlah siklus akan terjadi akumulasi pengaruh KS yang memberi efek semakin tipisnya endometrium. Hal ini kemungkinan berhubungan dengan jumlah folikel yang akan menghasilkan hormon steroid. Oleh karena semua siklus menghasilkan minimal satu folikel matur, hal ini memungkinkan untuk tercukupinya kebutuhan akan steroid yang memberikan efek terhadap maturitas endometrium yang ditunjukkan dengan tebalnya endometrium. Pada FIV, keberhasilan stimulasi ovarium ditunjukkan dengan kadar puncak

E2 yang berkorelasi positif dengan jumlah folikel matur. Sebaiknya siklus IIU ditunda bila didapatkan > 6 folikel dengan ukuran > 14 mm dan kadar estradiol lebih dari 1500 pg/ml².

Bedaiwy⁷ tahun 2005 meneliti tentang stimulasi ovarium pada pasien SOPK yang resisten terhadap KS, diberikan KS yang diperpanjang waktu pemberiannya menjadi 9 hari sejak hari ke-2 mens dengan dosis 100 mg dibandingkan dengan pemberian hMG 75 IU secara intramuskular per hari selama 5 hari, dengan jumlah sampel 160 pasien (450 siklus) dibandingkan 158 pasien (397 siklus). Didapatkan hasil tebal endometrium rata-rata 10,2±0,6 mm pada kelompok gonadotropin dibanding 8,2±0,3 mm pada kelompok KS yang diperpanjang. SOPK merupakan kelainan endokrin yang heterogen yang mempengaruhi 6-10% wanita pada masa reproduksi. SOPK merupakan penyebab dari 73% kasus infertilitas anovulatoar.⁶ Sebanyak 40-60% wanita dengan SOPK mempunyai BMI *overweight* atau obes.¹⁴

Wanita yang mempunyai resistensi terhadap KS dapat dilakukan stimulasi dengan kombinasi KS gonadotropin. Angka resistensi KS antara 15-40% pada wanita dengan SOPK. Resistensi KS bervariasi dari dosis 150 mg sampai dengan 250 mg.¹⁵ Beberapa wanita dapat mendapat keuntungan dari terapi kombinasi KS gonadotropin sekuensial. Fekunditas satu siklus telah mendekati atau menyamai terapi gonadotropin saja, padahal dari segi biaya, total dosis, dan durasi terapi ini menurun sebesar 50%.

Pada penelitian ini didapatkan rata-rata dosis gonadotropin sebesar 281,5 IU yang apabila dibandingkan dengan penelitian lain sangat rendah. Penelitian Chung¹⁰ pada 2011 (n=137) dengan kombinasi KS dan gonadotropin yang diberikan mulai hari ke-4 selang seling hari sampai dengan hari ke-10 dengan dosis 100 IU, total dosisnya mencapai 513±184 IU dengan jumlah folikel rata-rata 4,3±1,9. Sementara pada penelitian Streda¹⁶ (n=31) gonadotropin

diberikan sebesar 50 IU setiap hari mulai hari ke-3 sampai dengan terdapat satu folikel matur, dosis total gonadotropin sebesar 483±192 IU, dengan jumlah folikel rata-rata 2±0,8, ketebalan endometrium rata-rata 8,5±0,9. Pada penelitian Loxley¹⁷ (n=132) tahun 2013 menggunakan KS hari ke-3 sampai ke-7 dan gonadotropin r-FSH hari ke-7 sampai ke-9 total dosisnya 348,2±56,3. Jumlah folikel matur 3,8±1,4 dengan ketebalan endometrium rata-rata 8,01±0,79.

Penelitian ini menggunakan metode kohort retrospektif dengan data yang tertera pada rekam medis sehingga bukan data primer. Dalam protokol yang dijadikan penelitian ini, tidak semua pasien dilakukan pemeriksaan hormonal basal untuk mengetahui kondisi dasar pasien sebelum dilakukan stimulasi ovarium.

SIMPULAN

Stimulasi ovarium dengan kombinasi KS gonadotropin menghasilkan jumlah folikel matur multifolikular lebih banyak dibandingkan KS saja. Sedangkan jumlah folikel matur monofolikular lebih banyak pada kelompok KS. Perbedaan ini bermakna secara statistik. Jumlah siklus dengan tebal endometrium yang baik tidak berbeda bermakna dengan kломifen sitrat. Setelah diujikan secara serentak kelompok stimulasi kombinasi kломifen sitrat dan gonadotropin, durasi infertilitas pendek, dan tidak adanya SOPK akan meningkatkan jumlah folikel matur multifolikular. Setelah diujikan secara serentak ketebalan endometrium dipengaruhi oleh BMI dan tidak adanya SOPK yang akan menurunkan jumlah tebal endometrium yang baik.

Pemberian stimulasi ovarium dengan kombinasi KS gonadotropin perlu dipertimbangkan untuk mencapai folikel matur multifolikular terutama pada pasien yang gagal dengan KS saja. Perlu dilakukan perhitungan dosis individual terhadap gonadotropin dalam kombinasi dengan kломifen sitrat sesuai BMI pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Speroff L, Fritz MA. Induction of Ovulation. In: Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility. 7nd ed. Baltimore New York London: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. P. 1175-1213.
2. van Rumste MME, Custers IM, van der Veen F, van Wely M, Evers JLH, Mol BWJ, 2008 The Influence of the number of Follicles on Pregnancy Rates in Intrauterine Insemination with Ovarian Stimulation: a meta analysis, Hum Reprod vol 14 No.6 pp 563-570
3. Soria M., Pradillo G., Garcia J., Ramon P., Castillo A., Jordana C., 2012, Pregnancy predictors after intrauterine insemination: analysis of 3012 cycles in 1201 couples, J Reprod Infertil, 13(3): 158-166
4. Plosker SM, Jacobson W, Amato P, 1994 Predicting and optimizing success in an intra-uterine Insemination programme, hum reprod, 9(11)2014-21
5. Ragni G, Caliri I, Nicolosi AE; Arnoldi M, Somigliana E, Crosignani PG, 2006, Preventing high-order multiple pregnancies during controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination: 3 years' experience using low-dose recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonists. Fertil Steril 85(3):619-24. Overweight and obesity adversely affect outcomes of assisted reproductive technologies in polycystic ovary syndrome patients
6. Al-Azemi M., Omu FE, Omu AE, 2004, The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome, Arch Gynecol Obstet; 270: 205-210
7. Bedaiwy A., Macklon N.S., Al Inany H.G. , 2008, Oral agents for ovulation induction: Old drugs revisited and new drugs re-evaluated, a thesis for PhD degree, published in <http://www.scribd.com/doc/107137594/Ovulation-induction>
8. Dickey et al 2010 Manual of Intra Uterine Insemination and Ovulation Induction. Cambridge University Press
9. Tomlinson M.J., Amissah-Arthur J.B., Thompson K.A., Kasraie J.L., bentic B. 1996 Prognostic Indicators for Intrauterine Insemination (IUI): statistical model for IUI success Hum Rep Vol 11 no.9 pp 1892-1896
10. Chung MT, Chan TF, Loo TC, Tang HH, Lin LY, Tsai YC, 2010, Comparison of the effect of two different doses of recombinant gonadotropin for ovarian stimulation on the outcome of intrauterine insemination, Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology 50 (2011) 58-61
11. Dankert T, Kremer JA, Cohlen BJ, Hamilton CJ, Pasker-de Jong PC, Straatman H, van Dop PA. , 2007, A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility, Hum Reprod. Mar;22(3):792-7.
12. Ben Rafael, Levy T, Schoemaker J., 1995, Pharmacokinetics of follicle stimulating hormone: clinical significance, Fertil Steril;63:689-700
13. Lewis CG, Warnes GM, Wang XJ, Matthews CD, 1990, Failure of body mass index or body weight to influence markedly the response to ovarian hyperstimulation in normal cycling women, Fertil Steril, 53(6): 1097-9
14. Zhiqin B, Wei D, Yihong G, Yingchun S, Jun Z, and Yingpu S, 2013, Overweight and Obesity adversely affect outcomes of assisted reproductive technology in polycystic ovarian syndrome, Int J Clin Exp Med.; 6(10): 991-995.
15. Huang J, Ni R, Chen X, Huang L, Mo Y, Yang D, 2010, Metabolic abnormalities in adolescents with polycystic ovary syndrome in South China, Reprod Biol Endocrinol;8:142
16. NICE, 2004. Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problem. Clinical Guidelines, RCOG Press
17. Streda R., Mardesic T., Sobotka V., Koryntova D., Hybnerova L., Jindra M. 2012 Comparison of different starting gonadotropin doses (50, 75, and 100 IU daily) for ovulation induction combined with intrauterine insemination Arch Gynecol Obstet 286:1055-1059
18. Loxley CR., Harriott JA. , Dacosta VE., Wynter SH., Everett DM., Foster RA., 2011, Intrauterine insemination in Jamaica as a low-cost subfertility treatment in a low-resource region International Journal of Gynecology and Obstetrics 112 (2011) 208-210